

# ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

## ИЗУЧЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ТОКСИЧНОСТИ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ КОФЕИНА И КЕТОРОЛАКА

М. А. Юдин, А. Ф. Курпякова, В. Н. Быков, С. В. Чепур, А. С. Никифоров<sup>1</sup>

При совместном применении кофеина и кеторолака проявляются все типы взаимодействия лекарственных средств. Побочные эффекты комбинации в большей степени реализуются действием кеторолака и связаны, по-видимому, с развитием декомпенсированной стадии почечной недостаточности и нарастающей эндотоксемии через 3–7 сут после однократного введения. Усиление эффектов кеторолака кофеином, очевидно, должно учитываться при назначении НПВС.

**Ключевые слова:** кеторолак, кофеин, взаимодействие, изоболографический анализ

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время перечень лекарственных средств — комбинаций некоторых нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) с кофеином постоянно расширяется. Увеличение случаев возникновения нежелательных реакций после приема терапевтических доз НПВС повышает актуальность изучения взаимодействия этой группы препаратов, в том числе с кофеин-содержащими напитками. Показано, что риск поражения структур нефрона при совместном введении кофеина и неопиоидных анальгетиков многократно возрастает [8, 9].

В настоящем исследовании выбор кеторолака из НПВС обусловлен, прежде всего, его выраженной анальгетической активностью, сопоставимой с некоторыми опиоидными средствами [10, 11], однако в отличие от последних препарат не оказывает угнетающего влияния на функцию дыхания, ЦНС и редко вызывает развитие диспепсических расстройств [12].

В этой связи целью экспериментального исследования явилось изучение характеристик токсичности при взаимодействии кофеина и кеторолака.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

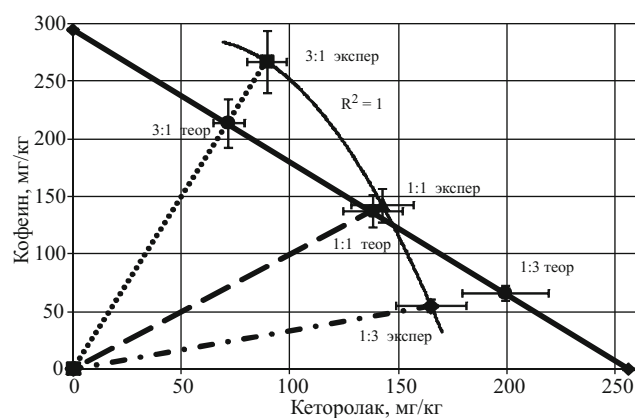
Эксперименты выполнены на 210 белых беспородных крысах-самцах, массой 180–240 г, содержащихся в условиях вивария. Изучение характеристик токсичности кофеина и кеторолака проводили при их совместном внутрижелудочном введении. Наблюдали за крысами на протяжении 14 сут после отравления [2], при этом оценивали общее состояние, регистрировали время и частоту гибели опытных животных.

Взаимодействие препаратов в комбинации оценивали при помощи изоболографического метода, описан-

ного R. J. Tallarida [7], F. Porecca и соавт. [5] и J. J. Luszczycki и соавт [3]. Для выяснения типа взаимодействия использовали 3 фиксированных соотношения доз каждого компонента (кофеина и кеторолака): 1:3, 1:1, 3:1 [4]. Определяли индекс фракционных токсических доз (индекс ФТД) [1] для различных фиксированных соотношений между двумя веществами, который представляет собой соотношение  $(LD_{50})_{\text{эксп}} / (LD_{50})_{\text{теор}}$ . Данный индекс отражает вариант и силу взаимодействия двух веществ. Если он менее 0,7, то это указывает на потенцирование эффектов, если находится в диапазоне 0,7–1,3 — на суммацию действия лекарств, а если более 1,3, то вещества проявляют антагонистические свойства. Одновременно рассчитывали  $(LD_{50})_{\text{теор}}$  и его стандартную ошибку среднего из уравнений, описанных R. J. Tallarida и соавт. [6].

Полученные значения среднелетальных доз трех исследованных комбинаций кеторолака и кофеина были перенесены на график, по оси X которого была отложена  $LD_{50}$  кеторолака, а по оси Y —  $LD_{50}$  кофеина. Указанные точки были соединены прямой — изоболой аддитивности, каждая точка на которой отражает теоретическое соотношение препаратов в комбинации, введение которой вызывает одинаковый эффект — гибель половины животных ( $LD_{50}$ ). Если экспериментально установленные точки, отражающие комбинированное действие двух веществ в фиксированных соотношениях, располагаются на линии теоретического соотношения препаратов, то это соответствует суммации их действия, если существенно ниже или выше этой линии, то они отражают соответственно потенцирование или антагонизм. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием t-критерия Стьюдента и теста Манна-Уитни.

<sup>1</sup> Научно-исследовательский испытательный центр (медико-биологической защиты) ФГУ “ГосНИИИВМ Минобороны России”, 105043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4.



Изоболограмма взаимодействия кофеина и кеторолака в различных соотношениях каждого препарата.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сочетанном применении препаратов ЛД<sub>50</sub> определяли, соблюдая одинаковое соотношение их доз относительно ЛД<sub>50</sub>, ранее установленных для каждого препарата в отдельности.

В картине интоксикации крыс комбинациями препаратов различали два синдромальных периода. Первый (начальный) — длительностью до трех суток характеризовался кратковременным двигательным возбуждением, агрессией, явлениями гипертонуса мышц, а в ряде случаев регистрировали судорожный синдром. Перечисленные признаки в большей степени были выражены при введении комбинаций, содержащих большую долю кофеина, чем кеторолака. Нарушения со стороны функционирования пищеварительной и мочевыделительной систем заключались в увеличении объема выделяемой мочи, возникновении неоформленного стула. Повышенная потеря жидкости с мочой и испражнениями отчасти компенсировалась увеличением среднесуточного водопотребления, увеличение которой в большей степени регистрировали у

животных после введения комбинации кофеина и кеторолака в соотношении 1:3.

Наиболее динамичное развитие признаков отравления отмечали после введения композиции с соотношением кофеина и кеторолака 3:1 (табл. 1).

Введение крысам комбинации в дозе 266,6 мг/кг способствовало незначительным изменениям поведенческих реакций. Нормализацию общего состояния животных отмечали через 30 – 60 мин. Введение комбинации в дозе 421,3 мг/кг после непродолжительного периода гипердинамики приводило к снижению двигательной активности и тахипноэ (до 100 – 150 в минуту), которые сменялись гипотонусом мышц. Применение препаратов в этой дозе сопровождалось гибелью почти половины крыс через 1 сутки эксперимента (в среднем через 350 – 400 мин).

При введении комбинации в дозе 500 мг/кг наблюдали быстрое развитие признаков интоксикации в виде непродолжительного периода возбуждения, которое сменялось гиподинамией, развитием стойкого бокового положения, единичных судорог и гибели животных.

Средние сроки гибели подопытных животных при введении препаратов в дозах, близких к ЛД<sub>50</sub>, в экспериментальных группах с соотношением кофеина и кеторолака 3:1 и 1:1 составили  $1,6 \pm 0,4$  сут и  $2,7 \pm 0,67$  сут соответственно.

Второй период интоксикации (3 – 7 сут) характеризовался угнетением двигательной активности, значительным снижением массы тела животных (вплоть до выраженной кахексии). Признаки обезвоживания подтверждались уменьшением суточного водопотребления, при этом нарастание токсических продуктов метаболизма на фоне снижения мочевого выделения определяли картину тяжелого общего состояния опытных крыс. Гибель животных в этом периоде отмечали на фоне продолжительной адинамии, в основном в группе с введением комбинации, содержащей кофеин и кеторолак в соотношении 1:3. Средний срок гибели в

Таблица 1. Проявления токсического действия комбинации кофеина и кеторолака в соотношении 3:1 ( $M \pm m$ )

| комбинации | Доза, мг/кг |            | Время развития признаков токсического действия, мин |                        |                                     |                          |
|------------|-------------|------------|---|------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
|            | кофеина     | кеторолака | гиперактивность                                     | гиподинамия            | ослабление рефлекса переворачивания | боковое положение        |
| 266,6      | 200         | 66,6       | $4,8 \pm 0,5$ (12/12)                               | – (0/12)               | – (0/12)                            | – (0/12)                 |
| 421,3      | 316         | 105,3      | $4,0 \pm 0,3$ (20/20)                               | $14,0 \pm 0,3$ (20/20) | $68,9 \pm 6,3$ (10/20)              | $266,0 \pm 51,4$ (7/20)  |
| 500,0      | 375         | 125        | $3,0 \pm 0,3$ (12/12)                               | $7,1 \pm 0,5$ (12/12)  | $54,1 \pm 6,2$ (12/12)              | $292,2 \pm 40,5$ (10/12) |

Таблица 2. Расчетные и фактические величины среднелетальной дозы для крыс и характер взаимодействия комбинации кофеина и кеторолака

| Комбинация препаратов | Соотношения | (ЛД <sub>50</sub> ) теорет | (ЛД <sub>50</sub> ) exper | Индекс ФТД |
|-----------------------|-------------|----------------------------|---------------------------|------------|
| Кофеин + кеторолак    | 3:1         | $284,9 \pm 27,74$          | $356,2 \pm 22,68$         | 1,25       |
|                       | 1:1         | $275,2 \pm 22,56$          | $284,6 \pm 23,76$         | 1,03       |
|                       | 1:3         | $265,5 \pm 28,65$          | $219,6 \pm 20,56$         | 0,83       |

дозе, близкой к  $LD_{50}$ , в этой группе составил  $3,6 \pm 0,4$  сут.

Выявленные признаки полиурии у животных всех опытных групп в первые 3 сут после введения комбинаций могут быть обусловлены гиперфильтрацией плазмы крови в почках, определяющей детоксикационные механизмы метаболизма ксенобиотиков, и косвенно свидетельствуют о развитии начальной стадии почечной недостаточности в результате токсического действия кеторолака на структуры нефрона.

В поздний постинтоксикационный период (3–7 сут) отмечали формирование олигурической и анурической стадии почечной недостаточности, что подтверждалось выраженным снижением суточного мочеиспускания и накоплением в крови продуктов азотистого обмена.

С помощью изоболографического анализа показано, что при комбинировании кофеина и кеторолака наблюдаются все типы взаимодействия лекарственных препаратов (рисунок).

Показано, что при введении комбинации с большей долей кофеина индекс ФТД увеличивается до 1,25, что позволяет отметить тенденцию к антагонизму эффектов этих препаратов (табл. 2).

Использование препаратов в равном соотношении обуславливает синергизм аддитивного характера, так как индекс ФТД близок к 1. Проявление потенцирования эффектов отмечали при введении кофеина и кеторолака в соотношении 1:3. Индекс ФТД составил 0,83.

Таким образом, суммация эффектов комбинации отражает возможность двух препаратов оказывать разнонаправленное действие (уменьшать или увеличивать суммарную дозу  $LD_{50}$ ). Наиболее выраженное потенцирование эффектов отмечается при введении комбинации кофеина и кеторолака в соотношении 1:3, что обуславливает значимость кеторолака в формировании интоксикации у животных. Учитывая данные о сроках гибели и клинических проявлений можно предположить усиление кофеином токсических свойств кеторолака при формировании на 3–7-е сутки терминальной стадии почечной недостаточности и нарастание эндотоксемии. Показано, что при внутрижелудочном введении крысам комбинации кофеина и

кеторолака в соотношении 3:1 отмечается тенденция к снижению выраженности побочных эффектов комбинации фармакологических средств по показателю  $LD_{50}$ . При этом индекс ФТД приближался к границе эффектов антагонистического взаимодействия препаратов (1,3) [4].

## ВЫВОДЫ

1. Комбинация кеторолака и кофеина увеличивает риск развития лекарственной, НПВС-опосредованной нефропатии.

2. При внутрижелудочном введении животным комбинации кофеина и кеторолака в соотношении 3:1 отмечается тенденция к снижению эффектов суммации взаимодействия препаратов (индекс ФТД 1,25), тогда как в соотношении 1:3 — к потенцированию побочного действия (индекс ФТД 0,83). При терапии препаратами в равных соотношениях индекс ФТД составляет 1,03.

## ЛИТЕРАТУРА

1. М. Н. Карпова, И. Ю. Абросимов, Г. Н. Крыжановский, *Бюл. exper. биол.*, **124**(7), 46–49 (1997).
2. Р. У. Хабриев, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Медицина, Москва (2005).
3. J. J. Luszczki, M. M. Andres, P. Czuczwar, et al., *Epilepsia.*, **47**, 10–20 (2006).
4. K. Poikolainen, E. Vartiainen, *Am. J. epidem.*, **146**(12), 1019–1024 (1997).
5. F. Porecca, Q. Jiang, R. Tallarida, *Eur. J. pharmacology*, **179**, 463–468 (1990).
6. R. J. Tallarida, D. J. Stone, R. B. Raffa, *Life sci.*, **64**, 417–425 (1997).
7. R. J. Tallarida, *Pain.*, **49**, 93–97 (1992).
8. P. H. Bach, W. O. Berndt, E. Delzell, et al., *Ren Fail.*, **20**(6), 749–762 (1998).
9. J. M. Fox, U. Siebers, *Fundam Clin Pharmacol.*, **17**(3), 377–392 (2003).
10. M. W. Lieh-Lai, R. E. Kauffman, *Crit. care med.*, **27**(12), 2786–2791 (1999).
11. J. B. Forrest, F. Camu, I. A. Greer, et al., *Br. J. anaesth.*, **88**(2), 227–233 (2002).
12. F. A. Barber, D. E. Gladu, *Arthroscopy.*, **14**(6), 605–612 (1998).

Поступила 21.12.10

## STUDYING TOXICITY CAUSED BY INTERACTION OF CAFFEINE AND KETOROLAC

M. A. Yudin, A. F. Kurpyakova, V. N. Bykov, S. V. Chepur, and A. S. Nikiforov

Scientific Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of, Russian Federation, ul. Lesoparkovaya, 4, St. Petersburg, 105043, Russia

Combined administration of caffeine and ketorolac (NSAID) is accompanied by all possible types of drug interaction. Side effects of the drug combination are mostly due to the action of ketorolac and manifested by decompensated renal failure and progressive endotoxemia within 3–7 days after single administration of drugs. Thus, the amplification of ketorolac effects by caffeine must be taken into consideration in prescribing NSAIDs.

**Key words:** ketorolac, caffeine, drug interactions, isobolographic analysis;